

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-118161

(43)公開日 平成7年(1995)5月9日

| | | | | |
|---|-----------------|-------------------|-----|--------|
| (51)Int.Cl. ⁶ A 6 1 K 35/78 | 識別記号 A D Y W | 庁内整理番号 8217-4C | F I | 技術表示箇所 |
|---|-----------------|-------------------|-----|--------|

審査請求 未請求 請求項の数1 F D (全 6 頁)

| | | | |
|----------|-----------------|---------|---|
| (21)出願番号 | 特願平5-142545 | (71)出願人 | 000003665 株式会社ツムラ 東京都中央区日本橋3丁目4番10号 |
| (22)出願日 | 平成5年(1993)5月24日 | (71)出願人 | 592092814 白木 公康 富山県富山市五福2556-4 |
| | | (71)出願人 | 593113086 寺沢 捷年 富山県富山市堀川町463-5 |
| | | (72)発明者 | 白木 公康 富山県富山市五福2556-4 |
| | | (72)発明者 | 黒川 昌彦 富山県射水郡小杉町南太閤山2-2 |

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 抗ウイルス剤

(57)【要約】

【目的】 本発明は、副作用が少なく抗ウイルス活性を有する医薬を提供することを目的とする。

【構成】 本発明は、カッコン湯を有効成分として含有する抗ウイルス剤である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ▲カッ▼根湯を有効成分として含有する抗ウイルス剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規な抗ウイルス剤に関する。

【0002】

【従来の技術および課題】細菌性疾患に対する医薬に対して、ウイルス性疾患に対する医薬として優れたものは多くない。化学的に合成された物質の中には、抗ウイルス活性を有するものは少なくないが、活性が不十分であったり、重篤な副作用のために、臨床に用いることが難しいものが多い。

【0003】ウイルス性疾患を代表する単純ヘルペスウイルス（HSV）感染症は、その殆どが乳幼児・小児期に感染していたが、近年の衛生環境や生活様式の変化と共に初感染の高齢化が進んできた。そのため、青年や中高年での初感染が問題となるとともに、その再活性化による口唇ヘルペス、角膜ヘルペス、陰部ヘルペスが問題となってきた。また、医療の高度化に伴う免疫不全*

[▲カッ▼根湯]

| | |
|-------|-----------|
| カッコン | 4. 0～9. 0 |
| タイソウ | 3. 0～5. 0 |
| シャクヤク | 2. 0～6. 0 |
| 生姜 | 1. 0～6. 0 |

【0009】また、▲カッ▼根湯が、抗ウイルス活性を有し、ウイルス性疾患、特にヘルペス疾患の治療に有用であることは、従来全く知られていなかったことである。

【0010】本発明の有効成分は、上記配合の▲カッ▼根湯をそのまま、もしくはその抽出物を有効成分とし、これを公知の医薬用担体と組合せ製剤化すればよい。

【0011】抽出物としては各種水系溶剤抽出物が挙げられるが、水抽出物を用いることが好ましい。具体的な、抽出物の調整例としては上記配合の▲カッ▼根湯を10～20倍量の熱水で抽出し、得られた抽出液を濾過する方法が挙げられる。この抽出物は必要に応じて乾燥させ、乾燥粉末として用いることができる。

【0012】本発明の有効成分の具体例を示して、詳細に説明する。

【0013】具体例1

カッコン4. 0g、マオウ3. 0g、タイソウ3. 0g、ケイシ2. 0g、シャクヤク2. 0g、カンゾウ2. 0g及びショウキョウ2. 0gの混合生薬（▲カッ▼根湯：18. 0g）に180gの精製水を加え、100℃で1時間加熱抽出した。得られた抽出液を濾過後、スプレードライして3. 75gの乾燥エキス粉末を得た。

【0014】具体例2

* 患者やエイズ患者の難治性ヘルペスウイルス感染症の増加が臨床的な課題となってきた。これらHSV感染症の治療に有効と言われる抗ウイルス剤としては、アシクロビルを始めに合成によるものが2～3種類知られているが、重篤な副作用のために、実際に臨床に用いられるものは未だ少ないのが現状である。

【0004】従って、副作用が少ない抗ウイルス剤の開発が望まれていた。

【0005】

10 【課題を解決するための手段】本発明者等は、上記の課題を解決すべく、種々の漢方処方について、鋭意研究を重ねた結果、▲カッ▼根湯に優れた抗ウイルス活性を有することを見出し本発明を完成するに至った。

【0006】すなわち、本発明は▲カッ▼根湯を有効成分（以下、本発明の有効成分という。）として含有する抗ウイルス剤である。

【0007】本発明の有効成分である▲カッ▼根湯は、漢方処方の古典（傷寒論、金匱要略等）に記載されており、若干の差異があるが生薬の配合範囲は一般に次の通りである。

【0008】

| | |
|------|-----------|
| マオウ | 3. 0～6. 0 |
| ケイシ | 2. 0～6. 0 |
| カンゾウ | 2. 0～5. 0 |

※カッコン600g、マオウ450g、タイソウ450g、ケイシ300g、シャクヤク300g、カンゾウ300g及びショウキョウ300gの混合生薬（▲カッ▼根湯：2. 7kg）に271の精製水を加え、加熱し、100℃になってから1時間抽出した。得られた抽出液を遠心分離機にかけ、残渣を分離して溶液を得た。

30 【0015】この溶液を0. 3μmのメンブランフィルター（東洋濾紙社製）により無菌清澄濾過した。得られた濾液をダイアフィルターG-10T（バイオエンジニアリング社製：分画分子量10000）を用いて限外濾過した。この限外濾過は、内容積2. 0lの容器の下面に直径152mmの膜をセットし、圧力3kg/cm²で行い、容器内の液が濃縮されるにつれ精製水を添加するというように実施した。この結果、限外濾過液を得た。

【0016】次に、実験例を示して、本発明の有効成分が抗ウイルス活性を有することについて説明する。

【0017】実験例1

単純ヘルペス◆型ウイルス（HSV-1）を経皮的に感染させたマウスを用いて、▲カッ▼根湯の効果を検討した。

【0018】ウイルス： ペロ（Vero）細胞にて継代したHSV-1である林田株を用いた。

※50 マウス： 7週令、雌のBALB/cマウスを用い

た。

ウイルスの接種： 化学的脱毛剤（資生堂）を用いて脱毛したマウスの側腹部表皮を26G皮内針で20回乱切し、ウイルス液を10 μ l（1 \times 10⁶PFU）適下した。

投与方法： 具体例1で得られた本発明の有効成分（33、66、200mg/kg/日）、又は水（対照群）をウイルス接種4時間前より12時間毎に1日2回、4日間経口投与した。皮膚の病変の進展を毎日観察し、次のように数値化して評価した。

0：病変なし

2：局所皮疹（水泡形成又は糜爛形成）

4：多発糜爛

6：帯状皮疹形成

8：帯状皮疹形成+潰瘍形成

D（10）：死亡

統計処理： 対照群と本発明の有効成分投与群の死亡率の比較をフィッシャー（Fisher）の直接確率計算法による検定で行った。感染後の皮膚病変の比較はマン・ホイットネイ・ユー（Mann-Whitney U）検定で評価した。

【0019】結果を表1～4に示す。

【0020】表1 対照群

| 2日 | 4日 | 6日 | 8日 | 10日 |
|--------|------|------|------|-----|
| 000000 | 0022 | 4668 | 8D | |
| 000000 | 2222 | 4466 | 88D | |
| 000000 | 0222 | 2466 | 888D | |
| 000000 | 0002 | 2666 | 8D | |
| 000000 | 0002 | 2466 | 68D | |
| 000000 | 0002 | 2446 | 6D | |
| 000000 | 0222 | 4468 | D | |
| 000000 | 0000 | 2244 | 4468 | 8D |
| 000000 | 0002 | 4466 | D | |
| 000000 | 0024 | 466D | | |

10

20

30

*【0021】表2 ▲カッ▼根湯（33mg/kg/日）

| 2日 | 4日 | 6日 | 8日 | 10日 | 12日 |
|--------|------|------|------|------|------|
| 000000 | 0000 | 2444 | 4444 | 4200 | 0000 |
| 000000 | 0022 | 2222 | 4444 | 4442 | 2000 |
| 000000 | 0000 | 2444 | 4686 | 6442 | 2220 |
| 000000 | 0222 | 2246 | 8D | | |
| 000000 | 0024 | 4668 | D | | |
| 000000 | 0000 | 2224 | 688D | | |
| 000000 | 0022 | 4468 | D | | |
| 000000 | 0000 | 0000 | 0022 | 2000 | 0000 |
| 000000 | 0222 | 466D | | | |
| 000000 | 0022 | 2468 | D | | |

【0022】表3 ▲カッ▼根湯（66mg/kg/日）

*

| 2日 | 4日 | 6日 | 8日 | 10日 | 12日 | 14日 |
|--------|------|------|------|------|------|------|
| 000000 | 0000 | 0000 | 0000 | 0022 | 0000 | 0000 |
| 000000 | 0000 | 0002 | 2222 | 2444 | 4220 | 0000 |
| 000000 | 0000 | 2446 | 6886 | 6664 | 4222 | 2222 |
| 000000 | 0002 | 2466 | 8888 | 8888 | 8664 | 4442 |
| 000000 | 0024 | 6688 | D | | | |
| 000002 | 2222 | 2244 | 4444 | 2000 | 0000 | 0000 |
| 000000 | 0002 | 2446 | 6866 | 6666 | 6444 | 4222 |
| 000000 | 0000 | 0224 | 66D | | | |

【0023】表4 ▲カッ▼根湯(200mg/kg/日)

| 2日 | 4日 | 6日 | 8日 | 10日 | 12日 |
|--------|------|-------|-------|------|------|
| 000000 | 0022 | 468D | | | |
| 000000 | 0002 | 2466D | | | |
| 000000 | 0000 | 2446 | 8888 | 8664 | 4220 |
| 000000 | 0022 | 4666D | | | |
| 000000 | 0222 | 2222 | 46D | | |
| 000000 | 0224 | 6888D | | | |
| 000000 | 0022 | 2222 | 2244 | 2220 | 0000 |
| 000000 | 0000 | 0022 | 4664 | 4222 | 2000 |
| 000000 | 0022 | 466D | | | |
| 000000 | 0022 | 2246 | 8886D | | |
| 000000 | 0000 | 2224 | 4442 | 2000 | 0000 |
| 000000 | 0000 | 0244 | 6888 | 8D | |

上記の結果より明らかなように、本発明の有効成分は、優れた抗ウイルス活性を有することが確認された。

【0024】尚、本発明の有効成分である▲カッ▼根湯は、漢方薬として長い歴史を有し、安全性が確認されたものであるので安心して使用することができる。例えば、マウス及びラットに対し、限界投与である15g/kgの経口投与で死亡例が認められないことから明かなように極めて安全性の高いものである。

【0025】従って、本発明の有効成分である▲カッ▼根湯は、抗ウイルス剤として有用である。

【0026】次に、本発明の有効成分の製剤化について説明する。

【0027】本発明の有効成分の投与形態としては、特に限定がなく、必要に応じ適宜選択して使用され、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤等の経口剤、坐剤、注射剤、外用剤等の非経口剤として用いることができる。

【0028】所期の効果を発揮するためには、患者の年齢、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人で本発明の有効成分の重量として3～15gを、1日数回に分けての服用が適当と思われる。

【0029】本発明の有効成分は、錠剤、カプセル剤、顆粒剤等の経口剤は、例えばデンプン、乳糖、白糖、マンニト、カルボキシメチルセルロース、コーンスターチ、無機塩類等を用いて常法に従って製造される。

【0030】この種の製剤には、適宜前記賦形剤の他に、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、流動性促進剤、矯味剤、着色剤、香料等を使用することができる。それぞれの具体例は以下に示すごとくである。

【0031】〔結合剤〕デンプン、デキストリン、アラビアゴム末、ゼラチン、ヒドロキシプロピルスターチ、

メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール。

【0032】〔崩壊剤〕デンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロース。

10 【0033】〔界面活性剤〕ラウリル硫酸ナトリウム、大豆レシチン、シヨ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート80。

【0034】〔滑沢剤〕タルク、ロウ類、水素添加植物油、シヨ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム、ポリエチレングリコール。

【0035】〔流動性促進剤〕軽質無水ケイ酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム。

20 【0036】また、本発明の有効成分は、懸濁液、エマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤としても投与することができ、これらの各種剤形には、矯味矯臭剤、着色剤を含有してもよい。

【0037】一方、非経口剤は常法に従って製造され、例えば、軟膏剤、ローション剤、リニメント剤等の外用剤を製造する際には、担体(基剤)として、流動パラフィン、アイソパー、ワセリン、シリコン油、脂肪族高級アルコール類(パルミチルアルコール、オレイルアルコール)、高級脂肪酸類(ミリスチン酸、ステアリン酸)、脂肪酸エステル類(マイクロクリスタリンワックス、イソプロピルミリステート等)、ラノリン、プラスチックベース(流動性パラフィンとポリエチレンの混合物)、ポリエチレングリコール、水等を用いるのが普通である。また、必要に応じて、乳化剤(脂肪酸モノグリセリド、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンラウリルエーテル等)、湿潤剤(グリセリン、プロピレングリコール、ソルビット等)、防腐剤(パラオキシ安息香酸メチル又はプロピル等)、酸化防止剤(BHA等)、pH調整剤(クエン酸等)、懸濁化剤(CMC等)及び他の薬剤(止痒剤、鎮痛剤等)を加えることができる。上記外用薬剤には、経皮吸収を目的とするものも含まれる。

【0038】本発明の有効成分の製剤含有量は、所期の効果を発揮するためには、剤形、患者の年齢、患部の状態により異なるが、外用薬剤の場合、一般に0.01μg～5μg/基剤gが適当であり、0.1～0.5μg/基剤gが好ましい。

【0039】次に本発明の有効成分の製剤の実施例を示して、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれにより何ら制限されるものではない。

【0040】実施例1

7

- ①コーンスターチ
②結晶セルロース
③カルボキシメチル
セルロースカルシウム
④軽質無水ケイ酸
⑤ステアリン酸マグネシウム
⑥具体例1で得られた▲カッ▼根湯

8

21 g
10 g
7 g
1 g
1 g
160 g
計200 g

上記の処方に従って①～⑥を均一に混合し、打錠機にて *含有されており、成人1日20～80錠を数回にわけて
圧縮成型して一錠200mgの錠剤を得た。この錠剤一 10 服用する。

錠には、具体例1でえられた▲カッ▼根湯160mgが* 【0041】実施例2

- ①コーンスターチ
②ステアリン酸マグネシウム
③カルボキシメチル
セルロースカルシウム
④軽質無水ケイ酸
⑤具体例1で得られた▲カッ▼根湯

29 g
2 g
8 g
1 g
160 g
計200 g

上記の処方に従って①～⑤を均一に混合し、圧縮成型機 ※▼根湯800mgが含有されており、成人1日4～1
にて圧縮成型後、破砕機により粉碎し、篩別して顆粒剤 20 8gを数回にわけて服用する。

を得た。この顆粒剤1gには、具体例1で得られた▲カ※ 【0042】実施例3

- ①コーンスターチ
②軽質無水ケイ酸
③具体例1で得られた▲カッ▼根湯

19 g
1 g
180 g
計200 g

上記の処方に従って①～③を均一に混合し、200mg
を2号カプセルに充填した。このカプセル剤1カプセル
には、具体例1で得られた▲カッ▼根湯180mgが含
有されており、成人1日20～80カプセルを数回にわ
けて服用する。

【0043】実施例4

具体例2で得られた▲カッ▼根湯201にアラニン（発
熱物質不含）300gを添加、溶解し、凍結乾燥する。★

- ①具体例1で得られた▲カッ▼根湯
②イソプロピルミリステート
③プラスチック

0.05 g
5 g
94.95 g

上記①～②を混合し、これを③に撹拌しながら徐々に加 ☆【0045】実施例6
え、均一化して油性軟膏とした。

- ①具体例1で得られた▲カッ▼根湯
②イソプロピルミリステート
③イソプロピルミリステート
④ワセリン
⑤流動パラフィン
⑥マイクロクリスタリンワックス

0.05 g
5.95 g
10 g
66 g
5 g
13 g

上記③～⑥を加熱溶解し、これに予め混合した①～②を ◆性軟膏とした。

45～50℃で加え、固化するまで撹拌均一化して油◆ 【0046】実施例7

- ①具体例1で得られた▲カッ▼根湯
②ポリエチレングリコール（400）
③ポリエチレングリコール（400）
④ポリエチレングリコール（4000）

0.05 g
11.95 g
12 g
76 g

上記③～④を70℃で溶解し、これに予め混合した①～②を50℃で加え、固化するまで搅拌均匀化して親水軟膏とした。なお、親水軟膏にはさらにカルボール9*

*34を配合することができる。

【0047】実施例8

| | |
|--------------------|--------|
| ①具体例1で得られた▲カッ▼根湯 | 0.01 g |
| ②イソプロピルミリステート | 5.99 g |
| ③ステアリン酸 | 19 g |
| ④セチルアルコール | 4 g |
| ⑤ポリオキシエチレンラウリルエーテル | 2 g |
| ⑥グリセリンモノステアレート | 0.5 g |
| ⑦プロピレングリコール | 4 g |
| ⑧クエン酸 | 0.05 g |
| ⑨パラオキシ安息香酸メチル | 0.05 g |
| ◆パラオキシ安息香酸 | 0.05 g |

上記⑤～⑧を80℃で溶解し、これに85℃に加熱

※てクリームとした。

溶解した蒸留水64.35 gを含む⑨～◆を加え、さら

【0048】実施例9

に加熱溶解した①～④を55℃で加え、搅拌均匀化し※

| | |
|--------------------|---------|
| ①具体例1で得られた▲カッ▼根湯 | 0.001 g |
| ②プロピレングリコール | 12 g |
| ③ポリオキシエチレンラウリルエーテル | 1 g |
| ④イソステアリン酸 | 1 g |
| ⑤オクチルドデカノール | 4 g |
| ⑥グリセリン | 3 g |
| ⑦クエン酸 | 0.075 g |

上記①～⑦を40℃で溶解し、これに攪拌しながら蒸

★【0049】実施例10

留水78.924 gを加えてローションとした。★

| | |
|------------------|--------|
| ①具体例1で得られた▲カッ▼根湯 | 0.05 g |
| ②酢酸ヒドロコルチゾン | 0.5 g |
| ③ジフェニヒドラミン | 0.5 g |
| ④白色ワセリン | 4.85 g |
| ⑤白色ワセリン95 | |

上記①～④を加熱溶解し、⑤と均一混合して軟膏とし ☆ ☆た。

フロントページの続き

(72)発明者 寺沢 捷年
富山県富山市堀川町463-5

(72)発明者 長坂 和彦
富山県富山市北代300-127